



Title	多嚢胞性卵巣症候群患者子宮内膜と子宮内膜培養細胞におけるアンドロゲン受容体発現にメトホルミンが与える影響についての検討(内容・審査結果要旨)
Author(s)	大原, 美希
Citation	
Issue Date	2019-03-22
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/988
Rights	Fulltext: This is the pre-peer reviewed Japanese version of "Reprod Biol Endocrinol. 2021 May 31;19(1):77. doi: 10.1186/s12958-021-00765-6, © The Author(s). 2021", used under CC BY 4.0
DOI	
Text Version	ETD

論文内容要旨

氏名 <small>しめい</small>	おおはら み き 大 原 美 希
学位論文題名	多嚢胞性卵巣症候群患者子宮内膜と子宮内膜培養細胞におけるアンドロゲン受容体発現にメトホルミンが与える影響についての検討
<p>(目的) 多嚢胞性卵巣症候群(Polycystic ovary syndrome; 以下 PCOS) は性成熟期女性の 5～10%相当が罹患する比較的頻度の高い内分泌疾患であり、月経異常や排卵障害、不妊症が問題となる。また流産率も高いことが知られ、子宮内膜の異常、特にアンドロゲン受容体 (androgen receptor 以下 AR) の過剰発現が原因として指摘されている。当講座の先行研究は、PCOS 患者へのメトホルミン投与が子宮内膜における AR 発現を内服後に低下させたことを明らかにした。本研究では第 1 に、テストステロンによって制御される HOXA10 という分子に着目し、HOXA10 発現と AR 発現の関連を解析することを目的とした。第 2 にメトホルミンが子宮内膜 AR 発現に与える影響を解析するため、子宮内膜培養細胞を用い、テストステロンとメトホルミンを添加することにより、AR 蛋白量と局在がどのように変化するかを検討した。(方法) はじめに PCOS 患者子宮内膜組織を用いた実験として、先行研究の残余検体が確認できた 3 症例について AR と HOXA10 の免疫組織染色を行い、メトホルミン加療前後の発現様式変化を検討した。つぎに培養細胞を用いた実験として、メトホルミンが子宮内膜上皮細胞と間質細胞それぞれの AR 発現に与える影響を検討するため、上皮細胞のモデルとして子宮内膜腺癌細胞株(以下 Ishikawa cells)を、間質細胞のモデルとして子宮内膜間質細胞株 (以下 HESCs) を使用した。培養液中にテストステロンとメトホルミンを添加し、ウェスタンブロット法を用いて AR 発現量の変化を検討し、蛍光細胞免疫染色法により AR 局在の変化を評価した。(結果) PCOS 患者子宮内膜組織を用いた実験では、今回検討を行った 3 症例に共通して、メトホルミン内服後に AR 発現は腺上皮細胞、間質細胞ともに抑制され、間</p>	

質細胞における HOXA10 発現は上昇していた。次に培養細胞を用いた実験において、Ishikawa cells と HESCs は、テストステロンにより AR 発現が誘導され、テストステロンとメトホルミンの添加により Ishikawa cells では AR 発現が低下傾向を示し、HESCs では変化を認めなかった。AR 発現の局在は Ishikawa cells、HESCs とともにテストステロンを添加すると核に誘導され、テストステロンとメトホルミンを添加すると Ishikawa cells において発光強度が低下したが、HESCs ではメトホルミンを添加しても変化を認めなかった。（結論）本研究では、PCOS 患者へのメトホルミン投与によって子宮内膜における AR 発現が抑制され、HOXA10 発現は上昇した。また、Ishikawa cells を用いた実験において AR 発現はメトホルミンの添加により、抑制される傾向があることを明らかにした。一方、HESCs において AR 発現の変化を認めなかった。本研究の結果から、PCOS 患者子宮内膜の腺上皮細胞における AR 発現の低下は一部メトホルミンの直接的作用によるものである可能性が考えられた。今後、さらにメトホルミンが PCOS 患者子宮内膜に与える影響についての知見を蓄積することにより、着床や流産率の改善、また子宮体癌予防などに貢献することが期待される。

(1177/1200 文字)

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成 31 年 1 月 29 日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏 名 大原 美希

学位論文題名 多嚢胞性卵巣症候群患者子宮内膜と子宮内膜培養細胞におけるアンドロゲン受容体発現にメトホルミンが与える影響についての検討

嚢胞性卵巣症候群(Polycystic ovary syndrome; 以下 PCOS) は、月経異常や排卵障害、不妊症、流産率の上昇などが様々な問題を引き起こす。本疾患の原因として、子宮内膜の異常が指摘されているが、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。本研究では、AR およびテストステロンによって制御される HOXA10 に着目し、メトホルミンが子宮内膜 AR 発現に与える影響について検討している。

PCOS 患者子宮内膜組織を用いて AR と HOXA10 の免疫組織染色を行い、メトホルミン加療前後の発現様式変化を検討している。また、培養細胞（子宮内膜腺癌細胞株：Ishikawa cells と子宮内膜間質細胞株：HESCs）を用いて、メトホルミンの子宮内膜上皮細胞と間質細胞における AR 発現に与える影響を検討している。

PCOS 患者へのメトホルミン投与によって、子宮内膜における AR 発現が抑制され、HOXA10 発現は上昇していることを明らかにした。また、Ishikawa cells においてメトホルミンの添加により、AR 発現が抑制される傾向があることを明らかにした。

本研究では、PCOS 患者子宮内膜の腺上皮細胞における AR 発現の低下はメトホルミンの直接的作用によるものである可能性を示唆している。今後、さらにメトホルミンが PCOS 患者子宮内膜に与える影響についての詳細な知見を蓄積することにより、着床や流産率の改善などに貢献することが期待される。

申請者から提出された「学位論文（未発表）、参考論文等」、学外評価者からの評価、および平成 30 年 12 月 17 日に行われた学位論文予備審査会での口頭発表について、3 名の審査委員にて総合的に検討を行なったところ、申請者の論文は学位を授与するに値すると判定したので報告する。

論文審査委員

主査

副査

副査

小島祥敬

鈴木眞一

工藤明宏